

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

БиКНУ, 100 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кармустин.

1 мл концентрата содержит 3,3 мг кармустина.

Каждый флакон содержит 100 мг кармустина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать: этанол (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Ллиофилизат

Мелкие отдельные хлопья или ллиофилизированная масса светло-желтого цвета.

Растворитель

Прозрачная бесцветная летучая жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат БиКНУ показан к применению у взрослых старше 18 лет.

Препарат БиКНУ показан для паллиативного лечения в виде монотерапии или в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами при следующих заболеваниях:

- Злокачественные опухоли головного мозга - глиобластома, медуллобластома, астроцитомы и метастазы в головной мозг опухолей различной локализации.
- Множественная миелома - в комбинации с глюкокортикостероидами, такими как преднизолон.
- Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) - в составе комбинированной терапии второй линии у пациентов с рецидивом заболевания после первичной терапии или при ее неэффективности.
- Неходжкинские лимфомы - в составе комбинированной терапии второй линии у пациентов с рецидивом заболевания после первичной терапии или при ее неэффективности.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Рекомендуемая начальная доза кармустина при монотерапии первой линии составляет 150-200 мг/м² при однократном введении каждые 6 недель или по 75- 100 мг/м² два дня подряд. При сочетании с другими миелосупрессивными противоопухолевыми препаратами или при снижении у пациента функции костного мозга дозу необходимо соответствующим образом корректировать. Формулу крови регулярно контролируют, повторные дозы препарата вводят только при восстановлении числа лейкоцитов до 4000/мм³ и тромбоцитов до 100 000/мм³, что обычно наблюдается не ранее, чем через 6 недель после предыдущего введения кармустина.

Корректировка доз, следующих за начальной дозой, должна производиться с учетом гематологического ответа пациента на предыдущую дозу как при монотерапии, так и при комбинированной терапии с другими миелосупрессивными противоопухолевыми препаратами.

Для корректировки доз для последующих введений в зависимости от числа лейкоцитов и тромбоцитов после введения предыдущей дозы предлагается следующая схема:

Минимальный уровень после предыдущей дозы		Процент от предыдущей дозы
Лейкоциты/мм ³	Тромбоциты/мм ³	
> 4000	> 100 000	100
3 000 - 3 999	75 000 - 99 999	100
2 000 - 2 999	25 000 - 74 999	70
<2000	<25 000	50

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Режим дозирования для пожилых пациентов должен подбираться с осторожностью, лечение следует начинать с наименьшей дозы, принимая во внимание вероятное снижение функции печени, снижение почечной фильтрации или сердечной функции, а также сопутствующие заболевания и прием других лекарственных препаратов.

Из-за возможного снижения функции почек, дозу кармустина у пожилых пациентов необходимо подбирать под регулярным контролем показателей функции почек.

Дети

Безопасность и эффективность препарата БиКНУ у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат вводят в виде внутривенной инфузии, медленно, в течение 1 - 2 ч, иначе возможно появление чувства жжения и боли в месте введения. Необходимо регулярно проверять место введения на протяжении всего курса терапии препаратом.

Запрещается вводить препарат в виде быстрой внутривенной инъекции!

Не рекомендуется вводить кармустин совместно с какими-либо другими лекарственными препаратами через одну инфузионную систему.

Длительность применения лекарственного препарата БиКНУ не ограничена. Если терапия препаратом неэффективна, а также в случае развития тяжелых побочных эффектов или лекарственной непереносимости, лечение препаратом должно быть прекращено.

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к кармустину, другим производным нитрозомочевины или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период кормления грудью (см. раздел 4.6.).
- Детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Лечение препаратом БиКНУ должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт проведения химиотерапии.

Во время лечения препаратом следует периодически проводить функциональное исследование печени, почек и легких. Нарушение функции печени носит обратимый характер. Нарушение функции почек и почечная недостаточность наблюдаются, как правило, при применении больших суммарных доз препарата в течение длительного времени.

Легочная токсичность, характеризующаяся появлением инфильтратов в легких и/или развитием фиброза, отмечается почти у 30 % пациентов, обычно в течение 3 лет терапии препаратом. Легочная токсичность кармустина зависит от дозы. У пациентов, получающих препарат в дозах 1200-1500 мг/м² (кумулятивная доза), риск выше, чем у пациентов, получающих меньшие дозы.

Риск токсического действия на легкие увеличивается при курении, наличии респираторного заболевания, ранее отмечавшихся рентгенологических отклонениях, при проведении лучевой терапии во время или после лечения препаратом, а также при контакте с другими веществами, вызывающими повреждение легких.

Сообщалось о случаях позднего развития фиброза легкого в течение 17 лет после лечения препаратом. Результаты длительного наблюдения за 17 пациентами, которые имели опухоли головного мозга в детстве показали, что восемь из них (47%) умерли от легочного фиброза. При этом из восьми человек двое умерли в течение 3 лет после окончания лечения и шесть - через 8 -13 лет. Среди умерших пациентов средний возраст на момент лечения составлял 2,5 года (в диапазоне 1-12 лет), средний возраст при долгом сроке жизни - 10 лет (на момент лечения - 5-16 лет). Все 5 пациентов, получивших лечение в возрасте до 5 лет, умерли от легочного фиброза. В данном исследовании доза кармустина не влияла на летальный исход ни при совместном применении с винкристином, ни при сочетании с лучевой терапией позвоночника. У всех наблюдаемых выживших пациентов были обнаружены признаки фиброза легких.

Основным проявлением токсичности кармустина является угнетение костного мозга, поэтому картину крови следует определять еженедельно, по крайней мере, на протяжении 6 недель после введения препарата. Кроме того, на протяжении всего курса терапии кармустином необходимо осуществлять контроль функции печени, почек и легких. Повторные дозы кармустина следует назначать не чаще, чем каждые шесть недель.

Воздействие кармустина на костный мозг кумулятивно, поэтому коррекция дозы должна осуществляться с учетом гематологического ответа пациента на предыдущую дозу (см. раздел 4.2.).

Вспомогательные вещества

Раствор для инфузий препарата БиКНУ содержит 0,57 об. % (7,68 г) спирта (этанола) в одной дозе, что соответствует 11,32 мл пива или 4,72 мл вина.

Содержание этанола в растворе для инфузий следует учитывать при назначении препарата БиКНУ пациентам с нарушением функции печени, страдающим эпилепсией или злоупотребляющим алкоголем.

Содержание этанола в препарате может изменять действие других лекарственных препаратов.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При одновременном применении препарата БиКНУ в комбинации с:

фенитоином - необходимо учитывать снижение активности фенитоина и других противосудорожных средств при одновременном применении с химиотерапевтическими препаратами;

циметидином - одновременное применение приводит к отсроченному, выраженному, возможному усилению токсического действия кармустина вследствие угнетения его метаболизма;

дигоксином - одновременное применение приводит к отсроченному, умеренному, возможному уменьшению лечебного действия дигоксина за счет снижения абсорбции дигоксина);

мелфаланом - одновременное применение приводит к повышению риска легочной токсичности.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины с детородным потенциалом, пациенты мужского пола, а также женщины с детородным потенциалом, являющиеся половыми партнерами пациентов, получающих препарат БиКНУ, должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом БиКНУ и в течение 6 месяцев после введения последней дозы.

Беременность

Применение препарата БиКНУ при беременности противопоказано (см. раздел 4.3.).

Лактация

Применение в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние кармустина на способность управлять транспортными средствами и заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций не изучено. Однако, учитывая, что раствор для инфузий содержит этанол, следует соблюдать осторожность при выполнении перечисленных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

В данном разделе нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов и категорий частоты медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA.

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$) и частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных). Нежелательные реакции каждой группы

расположены в порядке уменьшения степени серьезности, определяемой в соответствии с критериями токсичности по шкале NCI-CTCAE.

Приведенная ниже таблица включает в себя побочные эффекты, которые наблюдались во время применения препарата БиКНУ, но не обязательно имеют причинно-следственную связь с приемом препарата. Поскольку условия проведения клинических испытаний отличаются от реальной клинической практики, наблюдаемая частота нежелательных эффектов может отличаться от частоты, наблюдаемой в клинической практике. В целом, побочные эффекты учитывались, если они наблюдались более чем у 1% пациентов в опорных клинических исследованиях и/или являлись клинически значимыми. При проведении плацебо-контролируемых исследований побочные эффекты учитывались, если их частота была выше на 5% и более по сравнению с контрольной группой.

Высокой дозой препарата считается доза более 200 мг/м².

Системно-органный классификация MedDRA	Частота	Побочные эффекты
Инфекционные и паразитарные заболевания	неизвестно	Оппортунистические инфекции (в том числе с летальным исходом).
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	часто	Острый лейкоз, дисплазия костного мозга вследствие длительного применения препарата.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	очень часто	Миелосупрессия: развивается на 7-14 день, достигает максимума на 21-35 день, исчезновение побочного эффекта происходит на 42-56 день. Побочный эффект является кумулятивным, дозозависимым, отсроченным и часто двухфазным.
	часто	Анемия.
Нарушения со стороны нервной системы	очень часто	Атаксия, головокружение, головная боль.
	часто	Энцефалопатия (при высокодозной терапии препаратом), побочный эффект является дозолимитирующим.
	неизвестно	Мышечная боль, эпилептический статус, судороги, большой эпилептический припадок.
Нарушения со стороны органа зрения	очень часто	Офтальмологическая токсичность, транзиторная гиперемия конъюнктивы и ухудшение зрения; кровоизлияния в сетчатку глаза.
Нарушения со стороны	очень часто	Гипотензия (при высокодозной терапии)

сердца		препаратом) вследствие содержания спирта (этаноло) в растворе для инфузий.
	неизвестно	Тахикардия, боль в груди.
Нарушения со стороны сосудов	очень часто	Флебиты.
	редко	Веноокклюзивная болезнь (при высокодозной терапии препаратом).
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	очень часто	Легочная токсичность ¹ , интерстициальный фиброз (при длительной терапии и кумулятивной дозе >1400 мг/м ²), пневмонит (при дозах >450 мг/м ²).
	редко	Интерстициальный фиброз (при более низких дозах).
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	очень часто	Риск развития рвоты: >250 мг/м ² - высокий; ≤ 250 мг/м ² - высокий или умеренный.
	очень часто	Выраженная тошнота и рвота: обычно развиваются в первые 2-4 часа после введения препарата и продолжаются 4-6 часов.
	часто	Анорексия, запор, диарея, стоматит.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	часто	Гепатотоксичность (при высокодозной и дозолимитирующей терапии препаратом) - имеет обратимый характер, является отсроченной и может развиваться в течение 60 дней после его введения; Гепатотоксичность проявляется как: - повышение концентрации билирубина; - повышение щелочной фосфатазы; - повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	очень часто	Дерматит при наружном контакте с препаратом, менее выраженный по мере снижения концентрации препарата, гиперпигментация, транзиторная, при случайном контакте с кожей.
	часто	Алоpecia, гиперемия (вследствие содержания спирта (этаноло) в растворе для инфузий; вероятность возникновения увеличивается если длительность внутривенной инфузии менее 1-2 ч), реакции в месте введения.
	неизвестно	Образование нарывов при потенциальной экстравазации.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	редко	Почечная токсичность (при кумулятивной дозе <1000 мг/м ²).
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	редко	Гинекомастия.
	неизвестно	Бесплодие, тератогенез.

¹ По данным постмаркетинговых наблюдений легочная токсичность также проявляется пневмонитом и интерстициальным заболеванием легких.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

- *Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр.1

Тел.: +7 800 550 99 03;

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

- *Республика Казахстан*

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13.

Тел.: +7 (717) 278-98-28;

Эл. почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz>

- *Республика Беларусь*

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Тел.: +375 (17) 299 55 14;

Факс: +375 (17) 242 00 29;

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

Основным проявлением передозировки препаратом является миелосупрессия.

Кроме того, при передозировке возможны такие побочные эффекты как некроз печени, интерстициальный пневмонит, энцефаломиелит.

Лечение

Специфический антидот не известен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства; алкилирующие средства; производные нитрозомочевины.

Код АТХ: L01AD01

Механизм действия

БиКНУ – противоопухолевый препарат алкилирующего действия из группы нитрозомочевины. Кармустин способен алкилировать ДНК и РНК, а также подавлять ряд ключевых ферментативных процессов за счет карбамоилирования аминокислот в белках.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

После внутривенного введения кармустин быстро метаболизируется с образованием активных метаболитов - изоцианатов. Через 15 мин после введения неизмененный препарат в организме не обнаруживается.

В связи с высокой растворимостью в липидах и практически полным отсутствием ионизации при физиологических значениях pH, кармустин хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер.

При введении радиоактивного изотопа препарата радиоактивность накапливалась в спинномозговой жидкости, где концентрация на 50 % и более превышает таковую в плазме крови.

Кинетика кармустина у человека описывается двухкамерной фармакокинетической моделью. После однократной внутривенной инфузии в течении 1 ч, концентрация кармустина в плазме крови снижается двухфазно. Период полувыведения α -фазы составляет 1-4 мин, период полувыведения β -фазы - 18-69 мин.

Биотрансформация

Предполагается, что фармакологическим действием обладают метаболиты кармустина, которые отвечают также и за побочные эффекты препарата.

Элиминация

Примерно 60 - 70 % введенной дозы выводится почками в течение 96 ч, около 10 % - легкими с выдыхаемым воздухом.

5.3. Данные доклинической безопасности

Кармустин оказывает эмбриотоксическое и тератогенное действие у крыс и эмбриотоксическое действие у кроликов в дозах, эквивалентных дозам для человека. В дозах, превышающих дозы для человека, кармустин влияет на фертильность самцов крыс. В экспериментах на крысах и мышах при дозах, близких к клиническим, кармустин проявляет канцерогенные свойства.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат

Отсутствуют.

Растворитель

Этанол.

6.2. Несовместимость

Растворы препарата не стабильны в поливинилхлоридном контейнере, поэтому для инфузий допускается использование только тех растворов, которые хранятся в стеклянных или полипропиленовых емкостях.

Препарат БиКНУ не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами и растворами, за исключением указанных в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

Приготовленный раствор

После восстановления

Восстановленный раствор стабилен в течение 24 ч в холодильнике при температуре 2-8 °С в стеклянном флаконе. По окончании этого срока неиспользованный восстановленный раствор препарата подлежит утилизации.

После разбавления

Полученный раствор для инфузий следует использовать в течение 8 ч, при хранении при комнатной температуре в защищенном от света месте. Готовый раствор для инфузий может также храниться в холодильнике (2-8 °С) в течение 24 ч и после этого еще 6 часов при

комнатной температуре, в защищенном от света месте. По окончании этого срока неиспользованный раствор для инфузий подлежит утилизации.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2 – 8 °С.

Внимание! Кармустин имеет низкую температуру плавления (около 30,5 - 32,0 °С); хранение при этой температуре или выше приводит к расплавлению препарата и образованию на дне флакона маслянистой пленки. Наличие маслянистой пленки свидетельствует о разрушении активного вещества, поэтому такой препарат следует уничтожить.

Условия хранения после восстановления и разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

100 мг лиофилизата во флакон темного стекла, укупоренный бромбутиловой пробкой и алюминиевым колпачком «под обкатку» с защитной пластиковой крышкой.

3 мл растворителя во флакон бесцветного стекла тип I.

В пачку картонную помещают 1 флакон с лиофилизатом, 1 флакон с растворителем и инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Как и при работе с другими противоопухолевыми препаратами следует соблюдать следующие меры предосторожности при приготовлении и введении раствора препарата БиКНУ:

- Указанные действия должны проводиться специально обученным персоналом с использованием защитных перчаток в специально отведенном для этих целей помещении в асептических условиях.
- Следует избегать контакта препарата с глазами. Если препарат случайно попал в глаза их следует немедленно промыть водой и/или физиологическим раствором.
- Беременные женщины не должны допускаться к работе с противоопухолевыми препаратами.
- Необходимо соблюдать соответствующие меры предосторожности при утилизации медицинского инвентаря (шприцы, иглы и др.), использованного для приготовления раствора для инфузий. Избыток материала или процедурные отходы помещаются в двойные герметичные полиэтиленовые мешки и сжигаются при температуре

1000 °С. Жидкие отходы можно промыть большим количеством воды.

- Рабочая поверхность должна быть покрыта одноразовой абсорбирующей бумагой на пластиковой основе.
- Необходимо использовать Луэр Лок коннекторы при пользовании шприцами и системами для внутривенного введения. Рекомендуются иглы с широким просветом для снижения давления и предотвращения образования пузырьков. Для уменьшения риска образования пузырьков можно также использовать специальные вентиляционные иглы.
- Любой неиспользованный продукт (восстановленный раствор препарата, раствор для инфузий и др.), а также любые медицинские отходы подлежат уничтожению в соответствии с правилами уничтожения противоопухолевых препаратов.

Внимание! Препарат не содержит консервантов, поэтому он не предназначен для многократного использования. Приготовление раствора для инфузий должно проводиться в асептических условиях.

Перед применением содержимое изъятых из холодильника флакона с лиофилизатом осматривают при ярком освещении: пригодный для использования препарат должен соответствовать описанию, изложенному в части 3.

Инструкция по приготовлению концентрата (восстановленного раствора) для приготовления раствора для инфузий

К содержимому флакона с лиофилизатом (100 мг) добавляют 3 мл прилагающегося растворителя - стерильного безводного этанола для инъекций. После полного растворения в этаноле к полученному раствору добавляют 27 мл стерильной воды для инъекций. Образуется прозрачный, слегка желтоватый раствор (восстановленный раствор препарата), 1 мл которого содержит 3,3 мг кармустина в 10 % этаноле.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

Внимание! Перед использованием восстановленный раствор, который хранился в холодильнике, следует осмотреть на наличие кристаллов. Кристаллы исчезают при комнатной температуре и взбалтывании.

Восстановленный раствор далее разводят в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций или в 5 % растворе декстрозы для инъекций в стеклянном или полипропиленовом контейнере.

Утилизация

Препарат не содержит консервантов и предназначен для однократного использования.

Следует утилизировать любое неиспользованное количество.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Нова Фарм»

Адрес: 115230, г.Москва, проезд Хлебозаводский, д. 7, стр. 9, цок.помещ. iiv,ком./офис 5/2

Тел.: +7 (916) 852-45-07

Электронная почта: info@nvpharm.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Беларусь, Республика Казахстан

ООО «Нова Фарм»

Адрес: 115230, г.Москва, проезд Хлебозаводский, д. 7, стр. 9, цок.помещ. iiv,ком./офис 5/2

Тел.: +7 (916) 852-45-07

Электронная почта: info@nvpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата БиКНУ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://eec.eaeunion.org/>.